

ترجمه: دکتر سعید سمنانیان

عضو هیئت علمی دانشگاه تهران

فرشاد علیزاده منصوری

بخش فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی



# درمان سکته

نیست که با چه سرعتی بتوانند به کمک شما بشتابند. اکثر آنها به درمان عوارض حاصله خواهند پرداخت و در تخفیف علائم و ممانعت از وقوع مجدد کوشش خواهند نمود. این سناریوی تأسف بار بزودی تغییر خواهد نمود، چرا که هم اکنون محققین در بسیاری از آزمایشگاهها در حال دستیابی به راههایی به منظور کاهش آسیب مغزی ناشی از سکته میباشند. در حقیقت بسیاری از این طرق درمانی در آزمایشهای انسانی مورد ارزیابی قرار گرفتهاند. با توجه به وخامت و شدت بیماری و شیوع آن، دخالت درمانی از اهمیت بالایی برخوردار است. سکته مغزی با تهاجم به

خلاصه:

اگرچه درمان مناسبی برای محدود نمودن آسیب مغزی هنوز در دسترس نیست، ولی امکانات امیدوارکننده درمانی در افق پدیدار میشود. بعضی از این روشهای درمانی هم اکنون در آزمایشات انسانی مورد ارزیابی قرار گرفتهاند.

مقدمه:

اگر امروز شما دچار سکته مغزی شوید، به عبارت دیگر به آسیب مغزی موضعی در اثر کاهش جریان خون مبتلا شوید پزشکان قادر به محدود نمودن وسعت آسیب نیستند و مهم



شکل شماره ۱:

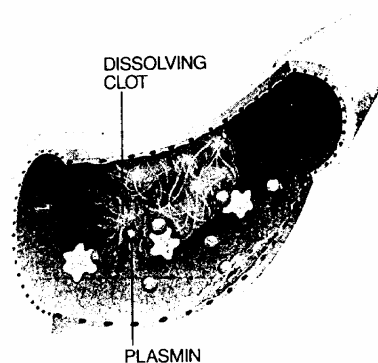
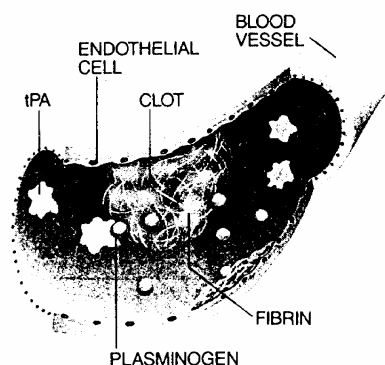
انسداد شریان مغزی میانی (فلش در چپ) که در تغذیه لوب‌های آهیانه‌ای، گیجگاهی و پیشانی شرکت میکند با تجویز ترکیبی که فعال کننده پلاسمینوژن بافتی (tPA) نامیده میشود، پاک شده است. توانایی بیمار برای حرکت بسرعت بهبود یافته است. زدودن کامل انسداد با این طریق یا روش‌های دیگر احتمالاً تنها راه برای نجات سلول‌های ناحیه مرکزی است.

علاوه بر این سکتة مغزی در بین بیماریهای بشدت کشنده ملل صنعتی طبقه بندی شده است. در ایالات متحده بر طبق گزارش انستیتو ملی بهداشت سکتة مغزی سومین عامل اصلی ایجاد مرگ و میر و متداول‌ترین علت ناتوانی در بزرگسالان است. در بین حدود پانصد هزار قربانی جدید هرسال تقریباً سی درصد فوت شده و بیست تا سی درصد بشدت و بطور دائم معلول می‌شوند. عده‌ای از آنها بطور کامل و ماندگار هوشیاری خود را از دست می‌دهند تعدادی فلج شده یا در توان شناختی آنها نقصان ایجاد شده، هماهنگی حرکتی آنان کاهش می‌یابد، دچار اختلالات بینائی میشوند، به نقصان در حواس مبتلا می‌شوند و یا به مجموعه‌ای از این عوارض مبتلا می‌شوند.

مغز در واقع به آنچه به ما هویت انسانی بخشیده آسیب رسانده و در عرض چند دقیقه یک فرد کاملاً سالم را نابود یا معلول می‌کند.

ممتد اکسیژن و گلوکز مورد نیاز خود به خون وابسته است. وقفه در جریان خون صرفاً برای چند دقیقه سبب تخریب نرون‌های آسیب‌پذیر و حساس خواهد شد. اگر وقفه در جریان خون ادامه یابد سلول‌های مغزی چه نرون‌ها و چه سلول‌های حمایت‌کننده که گلیا نامیده می‌شوند در ناحیه محروم از جریان خون از بین خواهند رفت. معمولاً آسیب بافتی چند ساعت پس از آغاز سکته غیرقابل برگشت می‌باشد.

فیزیوتراپی میتواند با تقویت توانائی‌های باقیمانده به این افراد کمک کند. اما در ترمیم خود آسیب مغزی نقشی ندارد. زمانی نورولوژیست‌ها از این که بتوانند روند تخریب بافتی ناشی از سکته را محدود نمایند ناامید بودند. این بدبینی در طی چندین سال گذشته رخت بر بسته است چرا که محققین شناخت بیشتری نسبت به فعالیت‌های طبیعی مغز پیدا نموده‌اند و جزئیات روندی را که کم رسیدن خون و یا فقدان آن سبب مرگ سلول‌های مغزی میشود را مشخص کرده‌اند. مغز برای تأمین



شکل شماره ۲:

tPA لخته‌های خونی را با فعال کردن آنزیم پلاسمین حل می‌کند. هنگامی که یک لخته تشکیل می‌شود، پلاسمینوژن که یک پیش‌ساز پلاسمین است در بین رشته‌های فیبرین که توده لخته را تشکیل می‌دهد، بدام می‌افتد. (بالا) tPA که بطور طبیعی توسط سلول‌های اندوتلیال تولید میشود، پلاسمینوژن را در سطح لخته خرد نموده و در نتیجه پلاسمین فعال را آزاد مینماید. پلاسمین در عوض، تخریب فیبرین را آغاز نموده و در معرض قرارگیری هرچه بیشتر پلاسمینوژن را سبب میشود. این روند تا زوده شده کامل لخته ادامه مییابد.

مراحلی که از کم‌خونی به مرگ نوروئی منجر میشود بسیار پیچیده‌تر از آن است که عنوان شد. تبیین جزئیات روند مخرب آغاز شده است بنظر میرسد که بعضی نوروئهای دچار کم‌خونی احتمالاً توسط تسلسلی مخرب از واکنش‌های شیمیایی کشته می‌شوند. این روندهای شیمیایی که با کم‌خونی آغاز میشوند مسیر طبیعی علامت‌دهی در مغز را مختل می‌کنند. قسمتی از خوش‌بینی کنونی که توسعه درمان را محتمل میدانند از این امیدواری نشأت گرفته است که تعدادی از سلول‌های مغزی را با استفاده از داروهایی که مانع از شروع یا پیشرفت این روندهای مخرب متوالی میشوند میتوان از آسیب برحذر داشت. بعلاوه محققین ارزش برقراری مجدد جریان خون به ناحیه دچار کم‌خونی را با زدودن انسداد ناشی از لخته خون مدنظر داشته و مطالعه مینمایند. بیشتر سکت‌های مغزی ناشی از لخته‌هایی است که یا در محل انسداد شریان مغزی بوجود آمده‌اند یا از قلب به آن نقطه مهاجرت نموده‌اند.

#### حل لخته:

استراتژی زدودن لخته اگرچه بعنوان آزمایشات ابتدایی حدود بیست تا سی سال پیش برای اولین بار مورد آزمایش قرار گرفت اما نتوانست بخوبی به هدف خود نایل آید نه جراحی و نه تجویز آنزیم‌های حل‌کننده لخته که در حال حاضر مشتمل بر استرپتوکیناز یا اوروکیناز هستند نتوانسته‌اند شانس بقا یا توانائی‌های بیماران را بهبود بخشند. از یک دیدگاه، عدم توانایی در ایجاد بهبود ممکن است

ناشی از عدم رعایت زمان مناسب باشد بطوریکه معمولاً بیش از هشت ساعت بین انسداد و زدودن لخته فاصله وجود داشته است در طی این مدت احتمالاً بسیاری از سلولها از کم‌خونی مرده‌اند. بعلاوه اغلب خونریزیهای خطرناک متعاقب برقراری بتأخیر افتاده جریان خون ایجاد میشوند. ریسک خونریزی با گذشت زمان افزایش مییابد چرا که عروق خونی در نواحی دچار کم‌خونی و آسیب دیده، مستعد پاره شدن هستند. بنابراین امروزه جراحی نیز بندرت بطور کامل توانسته مثر ثمر باشد. عدم توانایی محققین در شناسایی و عدم تجویز دارو به بیمارانی که از ابتدا دچار خونریزی بوده‌اند، به ناموفق بودن نتایج کمک کرده است. برخی از سکت‌های مغزی نه تنها با لخته بلکه با پاره‌شدن رگ خونی بوجود می‌آیند و به مجموعه‌ای از ضایعات مکانیکی و ضایعات ناشی از کم‌خونی منجر می‌شوند. در این موارد زدودن لخته در تخفیف ضایعه ناشی از خونروی مثر ثمر نخواهد بود و همچنین ممکن است تزریق استرپتوکیناز یا اروکیناز که هر یک میتوانند برای ساعت‌ها در خون فعال باقی بمانند عملاً با ایجاد اختلال در روند طبیعی انعقاد، خونریزی‌هایی را در فرد ایجاد کنند.

خوشبختانه یافته‌های نامیدکننده ابتدایی، تحقیق در زمینه استراتژی زدودن لخته را متوقف ننموده و امروزه ترکیب دیگری بنام فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی (tPA) شوق جدیدی را احیاء کرده است این ترکیب هم در بدن و هم در آزمایشگاه ساخته شده و بطور

طبیعی زدودن لخته‌های خون را در مواقعی که دیگر نیازی به آنها نیست مثلاً پس از شروع بهبود زخم، برعهده دارد.

حدود ده سال پیش محققین در دانشگاه لوون بلژیک به منظور تولید tPA در مقادیری که تکافوی بررسی‌های نقش درمانی آن را بنماید روشی را یافتند. بعداً آنها و سایرین کشف کردند که این فرآورده فقط به مدت ده دقیقه در جریان خون فعال باقی میماند و این مسأله گویای آنست که احتمال ایجاد خونریزی توسط tPA کمتر از استرپتوکیناز یا اروکیناز است بنابراین استفاده این ماده برای مبتلایان سکتة مغزی ایمن‌تر می‌باشد. چندین محقق در انستیتوهای متفاوت شواهدی را ارائه نمودند مبنی بر اینکه tPA تزریق شده با سرعت انسدادهای ایجاد شده در عروق مغزی حیوانات را حل میکند ZIVIN نشان داد که tPA آسیب بافتی را محدود نموده از بین رفتن حرکت را در حیواناتی که یک ساعت پس از سکتة این ماده را دریافت کردند کاهش میدهد. در حقیقت حیواناتی که مرگ آنها مورد انتظار بود نه تنها زنده ماندند بلکه عملاً بعد از درمان رفتار عادی داشتند گروه (ZIVIN) همچنین نشان دادند که تجویز tPA ریسک پیدایش خونریزی مغزی را افزایش نمی‌دهد. البته تست واقعی یک دارو مشاهده اثرات آن در انسان است اما آزمون‌های کلینیکی تا تولید انبوه این دارو به تعویق افتاد تا اینکه این مسأله حدود هفت سال پیش توسط یک کمپانی تحقق یافت دو آزمون بررسی امن بودن دارو انجام گرفت. این تجربیات مجموعاً بیش از صد و هفتاد

بیمار را که در محدوده یک و نیم تا هشت ساعت پس از ظهور سکتة درمان شده بودند مورد بررسی قرار دادند یافته‌های هر پروژه حاکی از آن بود که این دارو بندرت در دوزهای آزمون شده عوارض شدید ایجاد می‌کند. آنها همچنین دلایل واضحی را مبنی بر مؤثر بودن دارو بدست آوردند بعنوان مثال مشاهده کردند که تقریباً در یک سوم بیماران، انسداد مغزی بطور کامل یا نسبی در عرض یکساعت پس از درمان پاک شد تجربه‌های دیگر که به منظور ارزیابی مستقیم قابلیت دارو در بهبود عملکرد بیماران مبتلا به سکتة طراحى شده هنوز در بیمارستان‌ها در دست اجرا است و انتظار میرود که نتایج حاصله پیش از سال ۱۹۹۴ اعلام گردید.

#### نقش گلوتامات در تخریب سلولی:

محققین همچنین به شدت راه‌های جلوگیری از وقایع شیمیایی که ناشی از ایسکمی بوده و به آسیب مغز منجر میشود را تحت بررسی قرار داده‌اند. یک سری از راه‌های درمانی تجربی و قیامی را مورد آزمایش قرار میدهند که تسلسل گلوتامات نامیده میشود، بعبارت دیگر سلسله وقایع شیمیایی متوالی که ما و سایر محققین آنها را بعنوان عوامل اصلی مرگ نورونی ناشی از ایسکمی قلمداد میکنیم. سلولهایی که در مرکز سکتة قرار دارند و بعبارت دیگر در مرکز ناحیه‌ای قرار دارند که در اثر انسداد رگ، خونی دریافت نمی‌کنند در اثر چندین عامل مخرب میمیرند و احتمالاً جز زدودن سریع لخته راهی برای جلوگیری از

مرگ آنها در دسترس نیست. در مقابل، تسلسل گلوتامات عامل اساسی است که به آسیب نواحی محیطی که مقادیری خون را از عروق انسداد نیافته دریافت نموده (و زنده مانده‌اند) منجر می‌شود.

این تسلسل هنگامی آغاز می‌شود که مقادیر زیادی میانجی عصبی گلوتامات، که یک محرک تحریکی است، از انتهای نورون‌های دچار کم‌خونی به داخل فضای بین سلولی آزاد میشوند. (تعدادی و شاید بسیاری از نورون‌های مغز واجد این میانجی هستند) این سلولها بگونه‌ای هستند که دپلاریزاسیون غشاء خارجی آنها می‌تواند به ترشح گلوتامات منجر شود. در شرایط عادی پمپ‌های مصرف‌کننده انرژی در جهت حفظ حالت پلاریزه غشاء، یون‌ها را به خارج و داخل سلول جابجا می‌کنند. هنگامی که سلول، انرژی را از دست می‌دهد، پمپ‌ها از کار می‌افتند.

در بافت‌های سالم نورون‌ها و سلولهای کلیال می‌توانند گلوتامات اضافی را از فضاهای خارج سلولی بزدايند اما سلولهای دچار کم‌خونی، فاقد انرژی لازم برای تحقق این وظیفه هستند در نتیجه هنگامی که نورون‌ها مقادیر زیادی گلوتامات را آزاد می‌کنند، این میانجی عصبی در مقادیر زیاد به گیرنده‌های نورون‌های مجاور اتصال می‌یابد این اتصال ماندگار، حرکت غیرعادی یون‌های کلسیم را بدخل سلول ایجاد نموده و تجمع کلسیم را در درون سلول سبب می‌شود که این امر بوضوح به وقایعی که این سلول را تخریب خواهند کرد، کمک می‌کند.

این فکر که فعالیت نوروترانسمیتر می‌تواند یک اتصال مهم و اصلی مابین ایسکمی و مرگ سلولی باشد، ابتدا در سال ۱۹۸۰ توسط محققین عنوان گردید.

تحقیقات وسیع این محققین بر روی نورون‌های هیپوکامپ که به مقدار زیاد به هیپوکسی حساس می‌باشند، انجام شد و شواهدی را در این زمینه ارائه نمود. با علم به اینکه منیزیم می‌تواند توان نورون‌ها برای آزاد کردن نوروترانسمیتر را تقلیل دهد، دانشمندان با کار بر روی برش‌های مغز و تحقیق روی سلول‌های کشت داده شده، منیزیم را به محیط اطراف این نورون‌ها اضافه نمودند و سپس این برش‌ها یا سلول‌ها را از اکسیژن محروم نمودند،  $Mg^{++}$  میزان آسیمی را که انتظار میرفت، کاهش داد. این نکته تداعی‌کننده آن است که مهار علامت‌دهی، می‌تواند نورون‌ها را در مقابل هیپوکسی محافظت کند و بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که برخی نوروترانسمیترها در ایجاد آسیب در نورون‌های محروم از اکسیژن در طی روند سکتة نقشی را بر عهده دارند. سؤالی مطرح می‌شود که کدام نوروترانسمیتر در این مسئله دخیل است، شواهد هم جهت، گلوتامات را بعنوان پاسخ کارهای محققین مطرح نمودند. در دهه ۱۹۷۰ نشان داده شد که در معرض قرار دادن نورون‌ها به گلوتامات و یا ترکیبات مشابه می‌تواند نورون‌های مغزی را احتمالاً با تحریک شدید آنها از بین ببرد. Olney این روند کشنده را مسمومیت ناشی از تحریک نامید. متعاقباً محققین نشان دادند که وقتی

بافت‌های مغزی در معرض ایسکمی قرار می‌گیرند، میزان گلوتامات در خارج از سلول‌های مزبور افزایش می‌یابد. تقریباً همان زمان Rothman با مطالعه نورون‌های هیپوکامپ در محیط کشت نشان داد که آنتاگونیست‌های گلوتامات می‌تواند میزان از بین رفتن نورون‌های محروم از اکسیژن را کاهش دهد.

کارهای این محققین بیش از یک تأیید برای نقش اصلی گلوتامات بود و یک سؤال کلیدی را در رابطه با چگونگی عملکرد این نوروترانسمیتر در ایجاد تأثیرات سمی مطرح کرد. گلوتامات نورون‌ها را با اثر بر چندین زیر گروه گیرنده‌های گلوتامات تحریک می‌کند. با این وجود آنتاگونیستی که *simon* و همکارانش مورد آزمایش قرار دادند ۲- آمینو ۷- فسفونوپتانتون اختصاص عمل بیشتری داشت. این ماده به طور اختصاصی فقط یک زیرگروه گیرنده‌ها را که تحت عنوان گیرنده N متیل دی آسپاراتات (NMDA) شناخته شده مهار کرد. چگونه چنین مهار انتخابی می‌تواند با موفقیت نورون‌ها را محافظت کند؟

تحقیقات انجام شده توسط Choi پاسخ احتمالی را برای این پرسش فراهم نمود. این یافته‌ها پیشنهاد می‌نمود که فعال شدن گیرنده‌های NMDA ممکن است برای کشتن سلول‌ها تحت تأثیر گلوتامات ضروری باشد. یک چنین نقشی اساسی برای گیرنده NMDA با یافته‌های Choi که نشان میداد مرگ نورون‌های قشر مغز کشت داده شده، تحت تأثیر گلوتامات با زدودن  $Ca^{++}$  از مایع خارج سلولی کاهش

می‌یابد، تطابق دارد. این مشاهدات پیشنهاد نموده بود که ورود کلسیم به درون سلول، واسطه اصلی تأثیر مخرب گلوتامات می‌باشد. یافته‌هایی که گیرنده‌های NMDA و کلسیم را در مرگ سلولی دخیل می‌دانست، با تجربیات سایر دانشمندان در NIH که نشان میداد گیرنده‌های NMDA تنها گیرنده‌های گلوتامات هستند که می‌توانند با باز کردن کانال‌ها، عبور مقادیر زیادی کلسیم را به داخل نورون از خلال غشاء سلولی امکان‌پذیر کنند، مطابقت داشت. جزئیات مراحل که قرار گیری سلول‌ها در معرض مقادیر زیاد گلوتامات و تجمع کلسیم را به مرگ نورونی مرتبط می‌کنند، هنوز به طور کامل روشن نیست. با این وجود بر اساس کارهایی که در چندین آزمایشگاه انجام شده است، ما می‌توانیم یک توالی وقایع فرضی را ترسیم نماییم که شامل سه مرحله اصلی بوده و هر یک زمینه‌ای برای دخالت درمانی است. مرحله اول یا مرحله القاء مربوط به مرحله ابتدایی تحریک شدید گیرنده‌های گلوتامات و وقایع درون سلولی است که فوراً رخ میدهد. گیرنده‌های NMDA متصل به گلوتامات، کانال‌های کلسیمی را باز می‌کنند که ریزش مقادیر زیادی کلسیم را به درون سلول امکان پذیر می‌سازند. در همان زمان، یون‌های سدیم از طریق کانال‌هایی که توسط زیرگروه دیگری از گیرنده‌های گلوتامات که به آمپا - کاینیت (Ampa/Kainate) شهرت دارند، به داخل سلول سرازیر میشوند. آب و یون‌های کلر به دنبال سدیم به حرکت درمی‌آیند و با ورود آنها به داخل سلول، تورم سلولی به وجود می‌آید.

همچنین در این مقطع، کلسیم و سدیم اضافی به طور برگشت‌پذیری قابلیت نوروں‌ها را برای ایجاد پاسخ طبیعی به علامت‌هایی که از سایر سلول‌های عصبی میرسند، از بین می‌برند. در همین زمان، نوع سوم گیرنده‌های گلوتامات که به گیرنده Metabotropic معروف هستند، فعال میشوند. این گیرنده‌ها کانال‌های یونی را کنترل نمی‌کنند، اما میتوانند به افزایش دو پیامبر درون سلولی به نام‌های (DAG) دی اسیل گلیسرول و اینوزیتول - تری فسفات (IP3) منجر شوند. این مواد در مرحله بعدی که تشدید نام دارد، ممکن است اهمیت داشته باشند در این مرحله سطح درون سلولی کلسیم باز هم افزایش می‌یابد، بخشی از این موضوع به این دلیل است که IP3 کلسیم را از ذخایر درون سلولی آزاد میکند. یون‌های کلسیم دیگری نیز از طریق کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ (که در اثر تغییر بار الکتریکی دو سوی غشاء باز شده‌اند) و توسط یک مولکول حامل که سدیم را با کلسیم معاوضه میکند، از خارج به داخل سلول وارد میشوند. این کلسیم افزایش یافته به همراه مقادیر افزایش یافته پیامبر درون سلولی DAG احتمالاً فعالیت چندین گروه از آنزیم‌ها را تغییر میدهند. این آنزیم‌ها پروتئین‌های غشایی را تغییر داده (احتمالاً شامل گیرنده‌های گلوتامات نیز میشود) و به این ترتیب حساسیت نوروں‌ها را به علامت‌های تحریکی افزایش می‌دهد. این تحریک‌پذیری افزایش یافته ممکن است به تجمع هرچه بیشتر کلسیم و افزایش رهاسدن گلوتامات از پایانه‌های عصبی منجر شود. بنابراین وقایع

این مرحله ممکن است نه تنها تجمع  $Ca^{++}$  را تشدید کند بلکه به وخیم شدن مسمومیت ناشی از تحریک در نوروں‌های مجاور کمک کند. مرحله دوم سرانجام به مرحله ابراز (Expression) منجر میشود. که در طی آن آسیب جبران ناپذیر به وقوع می‌پیوندد. در ابتدای این مرحله کلسیم آنزیم‌هایی را فعال میکند که چندین دسته از مولکول‌های همچون اسیدهای نوکلئیک، پروتئین‌ها و لیپیدها را مورد تهاجم قرار می‌دهند. تخریب فسفولیپیدها در غشاء سلولی و در غشاء ارگانل‌های درونی ممکن است به ویژه ویران کننده باشد. هنگامی که فسفولیپیدها تخریب می‌شوند، یک فرآورده فرعی به نام آراشیدونیک اسید بوجود می‌آید که متابولیسم آن میتواند به تشکیل ترکیباتی بسیار فعال که رادیکال‌های آزاد اکسیژن نامیده میشوند منجر شود این ترکیبات در عوض میتوانند زنجیره‌ای از وقایع را آغاز کنند که پراکسیداسیون چربی نامیده می‌شود و میتوانند غشاء سلولی را تخریب کنند. اسید آراشیدونیک میتواند از طرق دیگری نیز به سلولها آسیب رساند. این ماده در تشکیل موادی همچون ایکوزانوئیدها که تجمع سلولهای خونی و انقباض عروق خونی را سبب می‌شوند شرکت میکنند این تغییرات احتمالاً با تشکیل فاکتور فعال کننده پلاکتها، ماده دیگری که در نتیجه تخریب فسفولیپیدها به وجود می‌آید، تشدید میشود. ایکوزانوئیدها و فاکتور فعال کننده پلاکت به همراه یکدیگر می‌توانند چرخه معیوبی را ایجاد کنند که در آن ضایعات ناشی از ایسکمی به کاهش بیشتر جریان خون



منجر شود.

آسیب مغزی ایجاد شده در اثر سکتة را میتوان با مهار مراحل مختلف تسلسل گلوتامات با توانمندی محدود نمود. این تسلسل را میتوان در شروع آن با محدود نمودن آزاد شدن گلوتامات، یا حداقل در تئوری با زدودن میانجی عصبی از فضاهای برون سلولی متوقف نمود. یک روش امیدوارکننده استفاده از داروهایی است که گیرنده‌های ماده آدنوزین را روی پایانه‌های عصبی تحریک میکند. این تحریک رهاشدن بیشتر میانجی‌های عصبی از جمله گلوتامات را مهار میکند. یک راه دیگر میتواند کاهش دادن رها شدن گلوتامات از طریق مداخله در روند سنتز ملکولهای گلوتامات که بطور طبیعی در پایانه‌ها ذخیره میشوند، باشد مشاهده نموده‌اند که مهار سنتز با Methionine salfoximine آسیب ناشی از کم خونی را در مغز موش سفید آزمایشگاهی کاهش میدهد. استراتژی دوم کم کردن درجه حرارت مغز است مشاهده شد که این مانور آسیب مغزی ناشی از کم خونی را که بطور تجربی ایجاد شده کاهش می‌دهد محققین اخیراً این پدیده را با مهار آزاد شدن گلوتامات ربط داده‌اند با این وجود ساده‌ترین راه برای متوقف نمودن تسلسل وقایع شیمیایی میتواند تجویز آنتاگونیست‌های گلوتامات باشد که میتواند از فعال شدن گیرنده‌های NMDA جلوگیری کنند.

دیگر راه‌های احتمالی جلوگیری از تخریب سلولی:

محققین همچنین توجه خود را روی مرحله

تشدید متمرکز نموده‌اند در این مرحله مواد شیمیایی رده دی هیدروپیریدین همچون نیمودیپین Nimodipine از نظر تئوریک مطرح می‌باشند چرا که آنها یک اثر دوگانه را میتوانند ایفا کنند بطوریکه ورود کلسیم را از طریق کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ کاهش دهند و از سوی دیگر عروق خون را متسع نمایند تأثیری که میتواند بهبود جریان خون را در بافتهای اطراف ضایعه ایجاد نماید. هنگام تجویز انفرادی آن در آزمون‌های کلینیکی دی هیدروپیریدین نتایج گوناگون را به همراه داشته است. اما ممکن است محسّنات بیشتری در هنگام تجویز توأم با آنتاگونیست‌های گلوتامات، ایجاد کند پروتئین کیناز C یکی از آنزیمهایی که ممکن است در پدیده تشدید شرکت کند موضوع دیگر پروژه‌های تحقیقاتی بوده است. اگر چه یافته‌های موجود دور از نتیجه‌گیری کامل میباشد.

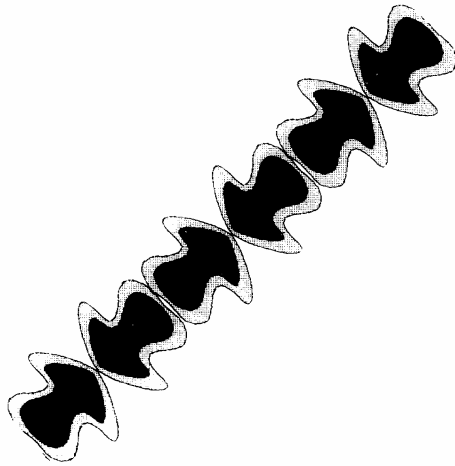
توجه به گلوتامات نباید این زمینه ذهنی را ایجاد کند که دخالت در تسلسل روندهای شیمیایی ناشی از گلوتامات تنها راه برای محدود نمودن تخریب مغزی است. تحقیقات در چندین زمینه پیشنهاد می‌نماید که تشدید یا ممانعت از فعالیت سایر نوروترانسمیترها نیز میتواند نوروها را در برابر آسیب ناشی از کم‌خونی محافظت کند بعلاوه تحقیقات انجام شده در زمینه چگونگی مرگ سلول‌های گلیال احتمالاً راه‌هایی را برای درمان مطرح خواهد کرد. وقایعی که منجر به مرگ این سلولها میشود هنوز به طور کامل روشن نشده است. برخی از روشهای درمانی ممکن است حتی پس

از تکمیل آسیب بافتی مثرثرمر باشند. روزهای ابتدایی پس از وقوع سکتته ممکن است زمانی بحرانی برای رشد مجدد نوروها باشد. بعبارت دیگر در این مقطع زمانی نوروهای آسیب‌دیده شروع به ترمیم و دوباره زائی نواحی آسیب دیده میکنند، و یا سایر نوروها، ارتباطات جدیدی را به منظور جبران نوروهای از دست رفته ایجاد میکنند. تأییدی بر مثرثرمر بودن درمان در این دوره از تحقیقات Dennis M. Feeney و سایرین در دانشگاه نیومکزیکو بدست آمده است. محققین فرض نموده‌اند که کاهش عملکرد سیستم نوروترانسمیتری کاتکولامینها ممکن است به نقصانهای رفتاری ناشی از سکتته کمک کنند هنگامی که آنها آمفتامین را که میتواند روند انتقال کاتکولامینها را افزایش دهد به موش سفید آزمایشگاهی مبتلا به آسیب قشر پیشانی که ناشی از سکتته بود تجویز نمودند، مشاهده کردند که این ترکیبات بهبود ماندگاری را در توان این حیوانات برای راه رفتن در عرض یک مسیر باریک ایجاد میکنند.

بهبودی‌های مشابهی نیز در گربه‌های درمان شده مشاهده شد. بالاخره روزی این نوع درمان نیز امکان‌پذیر خواهد شد تا بتوان پیوندهای نوروئی را به منظور جایگزینی سلولهای از دست رفته مغزی بکار برد. سرانجام مراقبت کنندگان، روشهای درمانی را تلفیق نموده و براساس نیازهای انفرادی بیماران به مورد اجرا خواهند گذاشت. به عنوان مثال یک آنتاگونیست گلوتامات ممکن است برای هر فردی امن شناخته شود و بتوان آن را

توسط یک تکنسین اورژانس پزشکی در صحنه عمل بکار برد.

اما تجویز tPA یا داروهای مشابه باید تا هنگام مطمئن شدن از توقف خون‌ریزی توسط تصاویر حاصل از اسکن مغز به تعویق بیافتد. بیمارانی که توسط هر دو روش مورد درمان قرار گیرند از مزایای بیشتری بهره‌مند خواهند شد. Zivin در حیوانات نشان داده است که تلفیق یک آنتاگونیست گلوتامات و tPA می‌تواند ضایعات عصبی را بیش از هنگامیکه یک دارو به تنهایی تجویز شود، کاهش دهد. روشهای درمانی که حل نمودن لخته را مد نظر دارند ممکن است توان سایر داروها را برای رسیدن به بافت دچار کم خونی بهبود بخشند. اگرچه درمان بعنوان یک هدف در آینده مطرح است، روش‌های پیشگیری از وقوع سکتته یک ویژگی مشخص خط مشی کنونی است. وقوع این ناهنجاری در طول دو دهه گذشته در ایالات متحده با پیشرفتی که در اثر فراهم بودن وسیع روش‌های درمانی برای کنترل و درمان افزایش فشار خون بوجود آمده، کاهش یافته است. احتمال وقوع سکتته ممکن است با کنترل تصلب شرائین، بیماریهای قلبی، دیابت و قطع دخانیات کاهش یابد اگرچه شواهد موجود به قوت نتایج حاصل از کنترل ازدیاد فشارخون نیست. یافته‌های اخیر نشان میدهد که انجام طرحی برای برداشت پلاکهای شریانی میتواند وقوع سکتته را در بیماران مبتلا به تصلب شرائین کاهش دهد و در بیمارانی که تاریخچه‌ای از یک یا چند بار وقوع سکتته مغزی یا حملات گذرای کم خونی دارند، آسیب‌رین میتواند احتمال وقوع



سکته بعدی را کاهش دهد. البته هیچکدام از این قدمهای محافظتی نمی‌تواند هنگامی که یک رگ بسته شد مثرتر باشد و به این دلیل است که انجام درمان حاد و فوری ضروری و مهم می‌باشد. متأسفانه اثبات کارآئی این روش‌ها در انسان ساده نخواهد بود. محققین به روش‌های ارزیابی بهتر به منظور بررسی وسعت آسیب بافتی برای قضاوت در مورد بهبود عملکردی نیاز دارند.

اگر برخی از روش‌هایی که در این مقاله تبیین گردید تأیید عمومی یابند سیستم‌های مراقبت پزشکی اورژانس باید تأکید خود را در علامت درمانی کنار گذاشته و در فراهم نمودن روش‌های درمانی اصلی برای سکته سعی نمایند همانطور که در ابتدای پیدایش روش‌های درمانی برای سکته قلبی توسط سیستم به مورد اجرا گذاشته شد، هزاران مراقبت کننده باید به منظور آشنایی با روش‌های درمانی نوین تربیت شوند و آموزش‌های لازم به منظور آشنایی با علائم سکته مغزی به جامعه داده شود. این دست‌آورها به سهولت حاصل نمیشوند. اما با این وجود اگر پاداش مورد نظر خود را تحقق روش‌های درمانی مؤثر برای درمان سکته بدانیم، کوشش در جهت دستیابی به این اهداف بسیار لذت‌بخش خواهد بود.

#### نتیجه گیری:

از آنجائیکه تأثیرات سکته به مقدار زیادی از بیماری به بیمار دیگر با توجه به فاکتورهایی چون ناحیه مغزی متأثر و پیچیدگیهای اعمال مغزی متفاوت است، تعداد زیادی از بیماران (شاید ۱۰۰۰ برای هر آزمون) به منظور ارزیابی مزایای هر روش درمانی منفرد مورد نیاز خواهد بود. این تعداد بسیار بیش از آن است که یک مرکز پزشکی بتواند در یک محدوده زمانی معقول مورد مطالعه قرار دهد و بنابراین همکاری چند جانبه مراکز مختلف در این آزمون‌ها باید انجام پذیرد. نتایج موفقیت‌آمیز صحنه‌های فعالیت دیگری را نیز به همراه خواهد داشت.

#### منبع:

Zivin, J.A. & Choi, D.W.: Stroke therapy. Scientific American, 265 (1): 36-43, 1991.